

# 肝胆疾患における血清Ornithine Carbamyl Transferase 活性測定の意義に関する, 実験的並びに臨床的研究

著者	新井 慶一郎
号	429
発行年	1967
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/18420">http://hdl.handle.net/10097/18420</a>

氏 名 ( 本 籍 )                      あら                      い                      けい                      いち                      ろう  
新                      井                      慶                      一                      郎

学 位 の 種 類                      医                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      医                      第                      4                      2                      9                      号

学位授与年月日                      昭 和                      4                      2                      年                      3                      月                      3                      日

学位授与の要件                      学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴                      昭 和                      3                      0                      年                      3                      月  
岩手医科大学卒業

学 位 論 文 題 目                      肝胆疾患における血清 Ornithine Carbamyl  
Transferase 活性測定の意義に関する , 実  
験的並びに臨床的研究

(主 査)

論文審査委員 教授 山 形 徹 一 教授 菊 地 吾 郎

教授 中 村 隆

教授 鳥 飼 龍 生

## 論 文 内 容 要 旨

Ornithine carbamyl Transferase (以下OCTと略記する)はKrebs & HenseleitのOrnithine回路において、尿素生成にあづかる主要酵素の一つであり、Ornithineに活性Carbamyl 基を導入してCitrulline を生成する反応を触媒する酵素であるが、1957年以来Reichard, Brown & GrisoliaらはOCTについて実験的ならびに臨床的に考察を加えた結果、OCT活性値は肝に特異的に高いので血清OCT活性値の測定は肝障害の判定に有用であると報告している。私は肝胆疾患を中心とした諸種疾患の血清OCT活性値を測定し、同時に2, 3の動物実験を行ない、肝胆疾患における血清OCT活性値測定の意義について検討を試みた。

1) OCT活性測定法にはcitrulline をarsenolysis することにより発生する $\text{CO}_2$ をisotope を用いて測定したり、また、同じく発生する $\text{NH}_3$ を微量拡散法により測定するReichard法と、ornithine を基質とし生成するcitrullineをarchibaldの変法により直接比色定量するBrown法とがあるが、私はBrown法に準じてOCT活性値を測定し、その単位は血清1 ml 当りの生成citrulline の $\mu\text{Mol}$ 数を以て表わした。

2) 実験成績：ラットの $\text{CCl}_4$ による急性肝障害時における血清ならびに肝OCT活性値の変動を正常群に対する増減率でみると、血清OCT活性値は肝障害をおこした24時間後に最高値に達し、肝活性値との間には所謂鏡面像を示す関係が認められるので、OCTは肝細胞障害に際して血中に移行する所謂逸脱酵素の節廻に入るものと考えられる。次に、上述の $\text{CCl}_4$ 急性肝障害時の肝について、その組織像と血清OCT活性値の関連性をみるに、OCT活性値の最も高い24時間後に肝細胞壊死像が顕著であり、血清活性値のほぼ正常化せる7日後の組織所見では、肝細胞索の乱れと、肝細胞の変性像が認められた。また、肝障害をおこすのに負荷した $\text{CCl}_4$ の投与量と血清OCT活性値の上昇度を活性値の最大上昇がみられた24時間後において検討すると、血清OCT活性値は $\text{CCl}_4$ 投与量に応じて上昇し、同時に測定したGOT, GPT活性値とはほぼ一致した推移を示した。 $\text{CCl}_4$ の慢性肝障害実験においては、障害後毎週毎に血清OCT活性値をGOT, GPTと共に測定してみると、何れも軽度の活性上昇がみられ、GOT, GPTとはほぼ同様に緩慢な変動を示した。次にラット体内諸臓器のOCT活性分布をみると肝の活性を100とした場合、他の臓器の割合は、小腸で14.7%, 大腸で4.8%, 胃では2.53%, 脾では4.2%であり、小腸を除いては何れも5%以下であった。

3) 臨床成績：健康成人33例の血清OCT活性値は，平均 $0.16 \pm 0.07 \mu\text{Mcit/ml}$ で，年齢性別による差異は認められなかった。

肝胆疾患では154例につき測定したが，急性肝炎，特にその初期，極期において活性値は最も高く，39例の平均は $0.75 \pm 0.40 \mu\text{Mcit/ml}$ であつた。急性肝炎症例について発病早期より経時的に血清OCT活性値を測定すると，病勢の軽快と共にその活性値も漸次低下し，その経過はTransaminaseに比して一般に速やかな傾向が認められた。慢性肝炎，肝硬変では，それぞれ30例，43例につき測定を行ない，その活性値平均は $0.29 \pm 0.15 \mu\text{Mcit/ml}$ ，及び $0.31 \pm 0.18 \mu\text{Mcit/ml}$ と一般に軽度の活性上昇を示すものが多かつたが，肝硬変症例について経過を追つて測定を行つた結果では，Transaminaseと同様に病勢の再燃，増悪に伴つて中等度の活性値上昇を示した。肝癌11例では，原発性の4例中2例に，転移性の7例すべてに正常域をこえて活性上昇を示し，平均値はそれぞれ $0.32 \pm 0.04 \mu\text{Mcit/ml}$ および $0.61 \pm 0.30 \mu\text{Mcit/ml}$ であつた。閉塞性黄疸例は13例に測定を行なつたが，その活性値平均は $0.54 \pm 0.18 \mu\text{Mcit/ml}$ で，かなりの活性上昇を示す症例もみられたが，これは肝内外の胆汁うづ滞に基づく胆道内圧の上昇，感染等による2次的肝障害によるものと考えられる。無黄疸性胆道疾患13例では，3例に軽度の活性上昇を認めただけで，すぎなかつた。

次に肝胆疾患以外の諸種疾患110例につき血清OCT活性値を測定した成績では白血病9例中7例に活性値の上昇を認め，そのうち2例に中等度の活性値の上昇がみられたが，これは本疾患に際して用いた各種薬剤，輸血，ならびに肝元の白血病性浸潤等による肝障害に基づくものと考えられる。その他の疾患においても軽度の活性上昇を示すものがあつたが，Transaminase活性値，その他諸肝機能検査成績より肝障害の存在が推測される症例であつた。

また，血清OCT活性値とTransaminase及びその他肝機能検査値との相関性を急性肝炎症例中より無作為に抽出した20例につき検討してみると，血清OCTとGOT，GPT活性値の間には，それぞれ $r = 0.78$ ， $r = 0.86$  ( $P < 0.001$ )，黄疸指数，BSPとの間では，それぞれ $r = 0.45$  ( $P < 0.05$ )， $r = 0.60$  ( $P < 0.01$ )で共に有意の相関を示したが，血清膠質反応，ALPの間には何れも相関性がみられなかつた。

4) 以上肝胆疾患を中心とし，その他の諸疾患について血清OCT活性値を測定し，さらに2, 3の動物実験を行なつた結果，血清OCT活性値の測定は，肝胆疾患においては肝実質障害を反映する指標として，血清Transaminase活性値測定と同様に，疾患の診断，経過の追求，予後判定上に意義あるものと考えられる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

著者は肝疾患を中心とした諸種疾患の血清 Ornithine Carbamyl Transferase (以下 OCT と略記する) 活性値を測定し、同時に 2, 3 の動物実験を行ない、肝胆疾患における血清 OCT 活性測定の意義について検討を試み、次の結果を得ている。

ラットの OCT<sub>1</sub> による急性肝障害における血清ならびに肝 OCT 活性値の変動を正常群に対する増減率でみると、血清 OCT 活性値は肝障害をおこした 24 時間後に最高値に達し、肝活性値との間には所謂鏡面像を示す関係が認められるので、OCT は肝細胞障害に際して血中に移行する所謂逸脱酵素の範疇に入るものと考えられる。

次に、健康成人 33 例の血清 OCT 活性値は平均  $0.16 \pm 0.07 \mu\text{M cit/ml}$  で年令性別による差異は認められなかつた。肝胆疾患では、154 例につき測定したが、急性肝炎、特にその初期、極期において活性値は最も高く、39 例の平均は  $0.75 \pm 0.40 \mu\text{M cit/ml}$  であつた。急性肝炎症例について発病早期より経時的に血清 OCT 活性値を測定すると、病勢の軽快とともにその活性値も漸次低下し、その経過は Transaminase に比して一般に速やかな傾向が認められた。慢性肝炎、肝硬変では、それぞれ 30 例、43 例につき測定を行ない、その活性値平均は  $0.29 \pm 0.15 \mu\text{M cit/ml}$  および  $0.31 \pm 0.18 \mu\text{M cit/ml}$  と一般に軽度の活性上昇を示すものが多かつたが、肝硬変症例について経過を追つて測定を行つた結果では、Transaminase と同様に病勢の再燃、増悪に伴つて中等度の活性値上昇を示した。肝癌 11 例では、原発性の 4 例中 2 例に、転移性の 7 例すべてに正常域をこえて活性上昇を示し、平均値はそれぞれ  $0.32 \pm 0.04 \mu\text{M cit/ml}$  および  $0.61 \pm 0.30 \mu\text{M cit/ml}$  であつた。閉塞性黄疸例は 13 例に測定を行なつたがその活性値平均は  $0.54 \pm 0.18 \mu\text{M cit/ml}$  で、可なりの活性上昇を示す症例もみられたが、これは肝内外の胆汁うづ滞に基づく胆道内圧の上昇、感染等による 2 次的肝障害によるものと考えられる。無黄疸性胆道疾患 13 例では、3 例に軽度の活性上昇を認めたにすぎなかつた。

また、血清 OCT 活性値と Transaminase 及びその他肝機能検査値との相関性を急性肝炎症例中より無作為に抽出した 20 例につき検討してみると、血清 OCT と GOT, GPT 活性値の間には、それぞれ  $r=0.78$ ,  $r=0.86$  ( $P<0.001$ ) 黄疸指数, BSP との間では、それぞれ  $r=0.45$  ( $P<0.05$ ),  $r=0.60$  ( $P<0.01$ ) で共に有意の相関を示したが、血清膠質反応, Alp との間には何れも相関性がみられなかつた。

以上、肝胆疾患を中心とし、その他の諸疾患について血清 OCT 活性値を測定し、さらに 2, 3 の動物実験を行なつた結果、血清 OCT 活性値の測定は、肝胆疾患においては、肝実質障害を反映する指標として、血清 Transaminase 活性値測定と同様に、疾患の診断、経過の追求、予後判定上に意義あるものである。

したがつて、本論文は学位を授与するに値するものと認める。